

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ – ВЗГЛЯД С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Жуковская С.В.

Учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Хронический эндометрит (ХЭ) представляет собой распространенное, но недостаточно изученное заболевание, характеризующееся хроническим низкоинтенсивным и зачастую бессимптомным воспалением. Несмотря на давнюю историю изучения, ХЭ по-прежнему остается диагностической и терапевтической загадкой в современной репродуктивной медицине, особенно в контексте нарушений фертильности. Данный обзор направлен на систематизацию современных данных о хроническом эндометрите с позиций доказательной медицины и освещает ключевые аспекты его распространенности, влияния на репродуктивную функцию, этиопатогенеза, диагностических критериев и стратегий терапии. Проведен анализ современных научных публикаций и клинических исследований, посвященных хроническому эндометриту, с акцентом на систематические обзоры и мета-анализы.

Установлено, что распространенность ХЭ варьирует в широких пределах (0,2–46 %), достигая максимума среди женщин с бесплодием, повторными неудачами имплантации (14–67,5 %) и привычным невынашиванием беременности (9,3–67,6 %). Доказано, что ХЭ ассоциирован со значительным снижением частоты наступления клинической беременности и живорождения в программах ВРТ. Патогенез заболевания вовлекает сложные иммунологические нарушения: инфильтрация стромы плазматическими клетками, дисрегуляция цитокинов (повышение IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , IL-17; снижение IL-10, TGF- β 1), изменение профиля иммуноглобулинов (доминирование IgG2) и нарушение эндометриальной васкуляризации. Основными этиологическими агентами выступают условно-патогенные бактерии (микоплазмы, уреаплазмы и др.), однако ключевую роль играет не наличие микроорганизмов *per se*, а дисрегуляция иммунного ответа. «Золотым стандартом» диагностики остается гистологическое исследование с выявлением плазматических клеток, однако сохраняется вариабельность диагностических критериев. В лечении основой является антибактериальная терапия (доксциклин, комбинации фторхинолонов с метронидазолом), в то время как адъювантные методы

(внутриматочное введение обогащенной тромбоцитами плазмы, пробиотики) демонстрируют терапевтический потенциал, однако требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хронический эндометрит, этиопатогенез, антибактериальная терапия, фертильность.

Введение. Хронический эндометрит (ХЭ) – заболевание, характеризующееся длительным, непрерывным, низкоинтенсивным воспалением эндометрия, при котором наблюдается инфильтрация стромального слоя эндометрия плазматическими клетками.

Несмотря на стабильный рост распространенности ХЭ в мировом масштабе и на значительное количество научных исследований, посвященных данной проблеме в последние десятилетия, ХЭ не является неким «новым заболеванием». Так, уже в 1911 году британские акушеры-гинекологи Арчибалд Дональд и Флетчер Шоу констатировали: «Во всей гинекологической практике нет более распространенных случаев, чем те, что обычно обозначаются термином «хронический эндометрит». Это понятие традиционно применялось к клинически узнаваемым, но трудно определяемым случаям. Очевидно, что данная область знаний до сих пор пребывает в состоянии хаоса для любого, кто пытается дать студента-медикам внятное объяснение вопросов малой гинекологии».

Благодаря новаторским на тот момент работам Фрица Хичмана и Людвиг Адлера, были полностью пересмотрены диагностические критерии хронического эндометрита (ХЭ), включая его многочисленные подклассификации, и отвергнут термин «эндометрит железистый» (*endometritis glandularis*), предложенный ранее патологом Карлом Руге в 1880 г. Так, Хичман и Адлер уже в 1907 г. впервые признали ключевую роль плазматических клеток (ПК) в воспалительных процессах эндометрия и постулировали, что наличие ПК в эндометрии является единственным достоверным диагностическим критерием ХЭ: «Мы склонны считать обнаружение плазматических клеток диагностическим критерием хронического эндометрита».

Тем не менее, спустя более ста лет, хронический эндометрит по-прежнему остается одной из наиболее малоизученных загадок современной гинекологии и репродуктивной медицины, представляя для практического здравоохранения сложность как в диагностике, так и в выборе оптимальной стратегии терапии, в связи с чем углубленное и комплексное изучение данной проблемы не теряет актуальности, особенно с учетом тесной связи хронического эндометрита с нарушениями фертильности, что оказывает выраженное негативное влияние на демографическую ситуацию.

Распространенность и влияние на репродуктивное здоровье. Распространенность хронического эндометрита зачастую недооценивается, поскольку это состояние сложно диагностировать в связи с отсутствием единых и общепринятых диагностических критериев, а существующие критерии обладают значительной вариативностью.

По данным литературы, частота встречаемости хронического эндометрита в общей популяции варьирует от 0,2 % до 46 % в зависимости от когорты пациентов и метода биопсии, при этом наиболее высока распространенность ХЭ среди женщин с репродуктивными потерями и нарушениями фертильности. Общеизвестно, что хронический эндометрит играет важную роль в генезе репродуктивных неудач, обладая особой значимостью в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), т. к. ассоциирован с такими наиболее сложными в решении проблемами, как повторные неудачи имплантации и привычное невынашивание. Исследование Kushnir et al. (2016) продемонстрировало, что 45 % женщин с бесплодием страдают хроническим эндометритом, особенно среди когорты пациентов с повторными неудачами имплантации [1]. По данным Kimura et al. (2019), распространенность ХЭ составляет 2,8–56,8 % среди женщин с бесплодием, достигает 14–67,5 % в когорте пациентов с повторными неудачами имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в то время как у пациентов с привычным невынашиванием беременности данное заболевание выявляется в 9,3–67,6 % случаев [2]. Согласно данным крупного систематического обзора и мета-анализа, опубликованного Veiga et al. (2023) и посвященного изучению влияния ХЭ на исходы программ ВРТ, женщины без признаков хронического эндометрита демонстрировали существенно более высокие показатели живорождения (live-birth rate) в сравнении с таковыми у женщин, имеющих ХЭ ($p=0,004$). Более того, женщины, которым

выполнялась процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) после терапии ХЭ, также обладали более высоким процентом live-birth rate в сравнении с теми, кому терапия проведена не была. Частота наступления клинической беременности также достоверно различалась между группами ($p \leq 0,00001$): очевидно, у женщин без хронического эндометрита этот показатель был статистически достоверно выше в сравнении с пациентами с неизлеченными воспалительными изменениями в эндометрии, воспользовавшимися методами вспомогательных репродуктивных технологий, в то время как репродуктивные потери также происходили достоверно чаще ($p = 0,0002$) у женщин с хроническим эндометритом в сравнении с контрольной группой [3].

Выраженное негативное влияние ХЭ на комплекс сложных взаимодействий между эндометрием и эмбрионом объясняется рядом факторов, среди которых следует отметить изменения на клеточном уровне, нарушения спектра биохимических процессов, а также возникновение специфических аномальных волн маточных сокращений. В сравнении со здоровым эндометрием, у женщин с хроническим эндометритом наблюдается повышение количества В-лимфоцитов, инфильтрирующих как функциональный, так и базальный слой эндометрия, в то время как у здоровых женщин эндометрий претерпевает циклические изменения, в том числе связанные с изменением процентного соотношений лейкоцитов, однако доля В-лимфоцитов не превышает 1 % от всей популяции лейкоцитов [4]. При развитии хронического эндометрита В-лимфоциты наблюдаются в существенно более высоком процентном соотношении и проникают через железистый эпителий, попадая в просвет желез, при этом часть инфильтрирующих эндометриальных В-клеток может локально дифференцироваться в плазматические клетки эндометриальной стромы. Помимо этого, наблюдаются значительные вариации в соотношении макрофагов CD68+, Т-клеток CD8+ и Т-регуляторных клеток Foxp3+; также отмечается изменение в функционировании специфических и NK-клеток (uterine natural killers), биологическая роль которых заключается в регуляции инвазии трофобласта и активации ремоделирования спиральных артерий с вовлечением вневорсинчатого трофобласта [5].

Как и в случае некоторых иных хронических воспалительных заболеваний, в частности при ревматоидном артрите и воспалительных заболеваниях кишечника, при хроническом эндометрите наблюдается избыточная экспрессия интерлейкина IL-1b, интерферона interferon-g и фактора некроза опухолей (TNF-alpha), что, согласно современным литературным данным, может быть ассоциировано с повышением локального биосинтеза в железах эндометрия, объясняя такую характерную для ХЭ гистероскопическую картину, как наличие микрополипов эндометрия [6].

Выраженное негативное влияние ХЭ на процесс имплантации эмбриона объясняется рядом патофизиологических процессов: так, вследствие повышения продукции некоторых подклассов иммуноглобулинов (IgM, IgA1, IgA2, IgG1, and IgG2), в частности IgG2, усиливается продукция мукозальных антител [4]. Учитывая тот факт, что хронический эндометрит в первую очередь обусловлен инфекционными агентами, которые вызывают специфический цитокиновый и лейкоцитарный ответ, подготавливающий матку к борьбе с патогеном, необходимая для успешной имплантации полуаллогенного эмбриона иммуносупрессия сменяется иммунной реакцией, что нарушает процесс имплантации [7]. Помимо этого, наблюдается нарушение эндометриальной васкуляризации: измененная плотность сосудов, утолщение их стенок и тромбоз снижают так называемый «резерв эндометриального кровотока», и, наконец, нарушение специфической «маточной перистальтики» также может ухудшать контакт эмбриона с децидуальной оболочкой по данным некоторых исследований [4, 8].

Очевидно, что хронический эндометрит оказывает многофакторное негативное влияние на сложные иммунные механизмы взаимодействия между эндометрием и эмбрионом, что препятствует адекватной имплантации и провоцирует как бесплодие, так и ранние репродуктивные потери.

Этиопатогенетические особенности. Известно, что основными возбудителями хронического эндометрита являются такие микроорганизмы, как *M. genitalium* и *M. hominis*, *U. urealyticum*, некоторые виды *Proteus*, *Corynebacterium*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также дрожжевые грибы (*Saccharomyces*

cerevisiae и виды *Candida*). Помимо вышеперечисленных инфекционных агентов, *Mycobacterium tuberculosis* также является микроорганизмом, вызывающим специфический гранулематозный хронический эндометрит, который характеризуется плохо сформированными казеозными гранулами и лимфоидноклеточной инфильтрацией, содержащей плазматические клетки стромы эндометрия [9].

В наиболее современном крупном исследовании Di Gennaro et al. (2025) детально рассмотрены ведущие факторы риска, приводящие к адгезии и колонизации вышеупомянутых микроорганизмов, т. к. очевидно, что наличие таковых в полости матки приводит к развитию хронического эндометрита лишь в ряде случаев, которые характеризуются пониженной резистентностью к инвазии в результате дефицитарного иммунного ответа. Так, к наиболее релевантным факторам риска исследователи относят:

- наличие хронических инфекций (в особенности хронический цистит, рецидивирующие вульвовагинальные инфекции);
- родоразрешение путем кесарева сечения;
- хронические запоры и некоторые иные функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта;
- сахарный диабет и другие заболевания, оказывающие негативное влияние на компетентность иммунной системы;
- нерациональное назначение и/или прием антибактериальных препаратов;
- влияние социоэкономических факторов: нерациональное питание, метаболические нарушения, неудовлетворительный доступ к медицинской помощи и др. [10].

Следует отметить, что у большинства женщин с хроническим эндометритом микробиологические исследования (культуральные методы или ПЦР-анализ в реальном времени) выявляют наличие микроорганизмов в эндометрии, однако в отдельных случаях идентифицировать какие-либо микроорганизмы не удается либо микроорганизм не поддается культивированию, что вызывает предположение о возможной аутоиммунной природе заболевания. Эту гипотезу подтверждает и тот общеизвестный факт, что полость матки в физиологических условиях не является стерильной, а заселена множеством микроорганизмов, преимущественно видов *Lactobacillus spp.* Следовательно, изолированное выделение микроорганизмов из эндометрия далеко не всегда коррелирует с реальным наличием воспалительного процесса, в связи с чем исключительно на основании выявления характерных возбудителей при исследовании материала из полости матки установление диагноза «хронический эндометрит» считается безосновательным.

Также важно учитывать отсутствие достоверной корреляции между колонизацией теми или иными микроорганизмами различных уровней полового тракта: так, при сравнении результатов посевов из эндометрия, влагалища и цервикального канала у женщин с хроническим эндометритом было установлено, что существует статистически значимая разница в выявляемости *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *E. faecalis* и *U. urealyticum*, которые чаще обнаруживались во влагалищных образцах, чем в эндометриальных. При этом как вагинальные, так и эндоцервикальные посевы демонстрируют низкую степень соответствия с результатами эндометриальных посевов: в частности, положительные результаты посевов на *Staphylococcus* из эндометрия не сопровождалось их обнаружением во влагалищных образцах. С другой стороны, наблюдалось 100 % соответствие результатов по *Chlamydia* между эндометриальными и эндоцервикальными посевами. В отличие от этого, в большинстве случаев, когда были получены положительные результаты на *Ureaplasma* и дрожжевые грибы, эти микроорганизмы также обнаруживались на влагалищном уровне [7].

Необходимо учитывать и тот факт, что бактериологические посевы выявляют лишь те микроорганизмы, которые способны расти в стандартных культуральных условиях, в связи с чем в ряде случаев при гистологически подтвержденном хроническом эндометрите результаты эндометриальных посевов были отрицательными, что объясняется либо наличием иных микроорганизмов (вирусов или некультивируемых бактерий), либо влиянием аутоиммунных факторов [7].

Как отмечалось выше, лишь колонизации микроорганизмами недостаточно для развития хронического эндометрита при отсутствии последующих звеньев

патогенетической цепи. Так, существенное влияние оказывает дисрегуляция цитокинов: инфекционные агенты вызывают локальные патологические изменения вследствие нарушения секреции паракринных факторов, кроме того, эндотелий микрососудов эндометрия играет ключевую роль, опосредуя вовлечение лейкоцитов в патологический процесс. В частности, при хроническом эндометрите были выявлены следующие пути:

- подавление экспрессии IL-11: это может быть объяснено повышенной регуляцией miR-124-3p, который является негативным модулятором IL-11. В норме IL-11, связываясь с IL-11R alpha, способствует инвазии трофобласта, индуцируя экспрессию молекул адгезии в эпителии эндометрия. Кроме того, IL-11 играет ключевую роль в децидуализации, способствуя прогестерон-индуцированной децидуализации стромальных клеток эндометрия, а также в васкуляризации эндометрия, стимулируя ангиогенез и ремоделирование материнских сосудов [7];

- снижение экспрессии CCL-4 – хемокина, привлекающего NK-клетки и макрофаги, чья активность важна для имплантации, так как они продуцируют ангиогенные факторы, включая VEGF, способствующий ремоделированию спиральных артерий. CCL-4 может также нести ответственность за рекрутинг uNK-клеток из плазматических NK-клеток;

- повышение экспрессии IGFBP-1, уровень которого в норме возрастает при децидуализации. IGFBP-1 является негативным модулятором инвазии трофобласта и, вероятно, регулятором децидуализации, модулируя взаимодействие между эмбрионом и децидуальной оболочкой;

- повышение уровня IL-17 и снижение уровней IL-10 и TGF- β 1 по сравнению со здоровым эндометрием: как известно, IL-10 и TGF- β 1, секретируемые Treg-клетками, являются противовоспалительными модуляторами, и их снижение свидетельствует о нарушении иммуносупрессии и рекрутинга uNK-клеток [7].

В результате гиперэкспрессии цитокинов в эндометрии формируется новая микросреда, основная цель которой смещается от обеспечения имплантации к иммунной защите против экзогенных агентов. В нормальной эндометрии В-клетки обнаруживаются в строме, но отсутствуют в поверхностном эпителии, железистом эпителии и просветах желез. При ХЭ В-клетки рекрутируются в функциональный слой, а единичные клетки могут обнаруживаться между эпителиальными клетками и внутри просветов желез. В отличие от этого распределение Т-клеток, NK-клеток, макрофагов и нейтрофилов не отличается от такового в неизмененном эндометрии. Это позволяет предположить, что воспалительный процесс при ХЭ опосредован преимущественно В-клеточным ответом. Более того, ХЭ характеризуется специфическим профилем экспрессии иммуноглобулинов: в эндометрии при ХЭ отмечается более высокая плотность Ig-несущих стромальных клеток по сравнению с физиологическим эндометрием; повышенная плотность IgM+, IgA1+, IgA2+, IgG1+ и IgG2+ клеток, причем IgG2 являются наиболее преобладающим и специфичным классом иммуноглобулинов при ХЭ. Важно отметить, что IgG2 представляет собой основной эффекторный иммуноглобулин, направленный против капсульных полисахаридных антигенов бактерий. Такая уникальная экспрессия подклассов иммуноглобулинов при ХЭ, вероятно, является результатом локальной продукции плазматическими клетками эндометрия в ответ на инфекционный триггер.

Также наблюдаются некоторые принципиальные изменения васкуляризации, среди которых отмечается пролиферация и отек эндотелия, гиалинизация сосудистой стенки вплоть до полной окклюзии, тромбоз мелких сосудов, фибриноидная дегенерация. Согласно данным литературы, в 85,7 % случаев сосудистые изменения были ассоциированы с ХЭ, тогда как ХЭ без сосудистых изменений наблюдался лишь в 7,3 % случаев, при этом отдельно отмечено, что данные сосудистые изменения практически идентичны сосудам, питающим полипы эндометрия [7].

Диагностические сложности. К наиболее существенному затруднению в аспекте диагностики следует отнести отсутствие единого общепринятого мнения касательно диагностических критериев хронического эндометрита: так, недавний систематический обзор и метаанализ под авторством Huang et al. (2020) продемонстрировал детальное изучение данной проблемы, критически отметив значительные расхождения в диагностических критериях. Среди 12 исследований, включенных в метаанализ

(1 исследование «случай-контроль», 5 ретроспективных и 6 проспективных исследований), применялось шесть различных диагностических критериев ХЭ, в связи с чем авторы призвали к разработке единых диагностических стандартов для хронического эндометрита [11].

Безусловно, несмотря на существующую вариативность интерпретации, именно гистопатологическое исследование остается золотым стандартом диагностики хронического эндометрита. Так, основные патоморфологические признаки включают:

- отек слизистой поверхности эндометрия;
- отделение эпителиальных клеток от стромы;
- повышенную плотность стромальных клеток;
- инфильтрацию стромы плазматическими клетками [12].

При этом, как известно, именно наличие плазматических клеток в строме является наиболее специфичным и чувствительным диагностическим критерием. Типичные плазматические клетки при ХЭ характеризуются крупными размерами, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, базофильной цитоплазмой и гетерохроматиновым рисунком типа «спицевого колеса» [8]. Однако традиционная окраска гематоксилином и эозином (H&E), как и иммуногистохимическое окрашивание на CD138 (синдекан-1) имеют ограничения в диагностике ХЭ, среди которых:

- зависимость от качества образцов эндометрия;
- вариабельность окрашивания;
- субъективность интерпретации;
- отсутствие стандартизации сроков забора материала в течение менструального цикла;
- неясная клиническая значимость минимальной инфильтрации плазматическими клетками [8].

В 2019 году после систематического анализа предыдущих исследований и достижения консенсуса методом Delphi (Delphi Consensus) Международная рабочая группа по стандартизации диагностики хронического эндометрита установила конкретные диагностические критерии, согласно которым гистологический диагноз требует наличия от 1 до 5 плазматических клеток стромы эндометрия (ESPC) в поле зрения при большом увеличении или скоплений менее 20 ПСЭ, выявляемых при окрашивании на CD138 [13].

В то же время Liu и соавт. (2020) разработали балльную систему гистероскопической диагностики ХЭ с элементом анамнестической оценки, включающую следующие критерии:

- диффузная гиперемия – 4 балла;
- точечные кровоизлияния – 2 балла;
- очаговая гиперемия – 2 балла;
- расширенные сосуды эндометрия – 2 балла;
- микрополипы – 1 балл;
- полипы – 1 балл;
- наличие повторных неудач внутриматочной инсеминации в анамнезе – 2 балла.

Так, максимальный возможный балл в данной шкале составляет 14, а оптимальный порог диагностики ХЭ – 2 балла и более (определен по анализу ROC-кривой и индексу Юдена). Тем не менее, несмотря на удобство применения в практической работе, авторы отмечают и ограничения метода, к которым относятся: субъективность оценки оператора, зависимость от качества оборудования, отсутствие возможности использовать данную методику в качестве замены классического гистопатологического исследования. Авторы подчеркивают, что максимальная диагностическая точность достигается при комбинации с гистологическим анализом, так как предложенная система представляет собой попытку стандартизации, но требует дальнейшей валидации в клинической практике) [14].

По данным Hosseini et al. (2024), следующие гистероскопические признаки, наблюдаемые в фолликулярную фазу менструального цикла, следует считать диагностическими для ХЭ:

- микрополипоз эндометрия (выпячивания размером 1–2 мм от поверхности эндометрия);

- стромальный отек, при котором эндометрий выглядит утолщенным и бледным в фолликулярную, а не в секреторную фазу цикла;
- очаговые участки гиперемии эндометрия с четкими неровными границами;
- обширные зоны гиперемизированного эндометрия с белыми центральными точками (т. н. «strawberry pattern») [14].

И, наконец, учитывая современные тенденции в развитии медицины, важно рассматривать и инновационные технологии: так, некоторые молекулярные методы открывают новые перспективы для диагностики хронического эндометрита. Преимущество микробного анализа, основанного на секвенировании нового поколения 16S рибосомальной субъединицы и/или целенаправленной ПЦР в реальном времени, заключается в возможности идентификации как культивируемых, так и некультивируемых патогенных микроорганизмов, ассоциированных с хроническим эндометритом. Однако требуются дополнительные исследования, поскольку ложноположительные результаты вследствие контаминации остаются потенциальной проблемой при анализе эндометриальной ткани [8].

Стратегии терапии. К сожалению, в настоящее время ХЭ является одной из нозологий, при попытках лечения которой используется рекордное количество интервенций с недоказанной либо недостаточно доказанной эффективностью, а лечение в абсолютном большинстве случаев назначается эмпирически. В то же время неясны и критерии оценки эффективности терапии. Данная ситуация объясняется тем, что до сих пор отсутствуют общепринятые практические руководства, клинические рекомендации и иные документы, основанные на исследованиях с высоким уровнем доказательности, регламентирующие алгоритм лечения данной патологии.

Тем не менее следует подчеркнуть, что именно антибактериальная терапия остается основой и первой линией лечения хронического эндометрита, в то время как некоторые вспомогательные методы (такие как внутриматочное введение обогащенной тромбоцитами плазмы и др.) не могут заменить антибактериальную терапию и должны назначаться исключительно как адъюванты, направленные на лечение рефрактерных случаев и восстановление функции эндометрия [8].

Как было сказано выше, стандартизированный протокол лечения ХЭ отсутствует, однако многочисленные исследования подтвердили, что антибиотикотерапия эффективно устраняет плазматические клетки в строме, улучшая исходы беременности у пациенток с ХЭ. Тем не менее клиническая практика демонстрирует существенную вариативность в отношении выбора препаратов, длительности лечения, путей введения и возможностей оценки эффективности проведенной терапии.

Согласно рекомендациям CDC (2021), в качестве первой линии терапии следует применять доксициклин 100 мг 2 р/сут ежедневно перорально на протяжении 14 дней, в качестве второй линии терапии возможно рассмотреть назначение комбинации метронидазола 500 мг ежедневно перорально и цiproфлоксацина 400 мг ежедневно перорально в течение 14 дней, однако ряд современных исследований свидетельствует о неуклонном возрастании резистентности к указанным препаратам [15].

Последующие исследования показали, что моксифлоксацин – менее распространенный в клинической практике хинолон – демонстрирует превосходящую активность против возбудителей ХЭ по сравнению с цiproфлоксацином и метронидазолом, что делает моксифлоксацин перспективным вариантом терапии мультирезистентного хронического эндометрита (МР-ХЭ) [10].

Также в литературе предлагается следующий алгоритм выбора лечения:

- терапия первой линии: доксициклин 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней;
- терапия второй линии (альтернативные схемы): цiproфлоксацин 500 мг 1 раз в сутки в комбинации с метронидазолом 500 мг 1 раз в сутки, 14 дней;
- офлоксацин 400 мг 1 раз в сутки в комбинации с метронидазолом 500 мг 1 раз в сутки, 14 дней [16].

Также на данный момент проводятся исследования, направленные на изучение потенциального добавления преднизона ацетата 5 мг/сут к стандартной терапии. Так, по результатам исследования Zou et al. (2023) комбинированная пероральная терапия ацетатом

преднизона и доксициклином может рассматриваться как вариант лечения для пациенток с RIF на фоне ХЭ и способствовать улучшению репродуктивных исходов, однако накопленных доказательств недостаточно для того, чтобы внедрять подобное сочетание в рутинную практику [17].

Помимо антибактериальной терапии, возможной перспективой обладает назначение препаратов для коррекции бактериальной флоры и влияния на микробиоту. Так, в исследовании Hiratsuka et al. (2025) предложены следующие варианты коррекции бактериальной флоры:

- пероральный лактоферрин (пребиотик);
- пероральные препараты *Lactobacillus* (пробиотики);
- вагинальные таблетки *Lactobacillus* (пробиотики).

В исследовании применялись вагинальные таблетки *Lactobacillus* (≥ 2 млрд КОЕ/доза) 1 раз/сутки с месяца перед переносом эмбрионов до подтверждения плодного яйца, что позволило несколько оптимизировать исходы, однако данное исследование обладает существенным ограничением: в исследование были включены всего 73 респондента [18].

Несмотря на волну интереса к аутологичной терапии обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP), данная методика продемонстрировала лишь «потенциальную эффективность» в улучшении исходов беременности у пациенток с персистирующим хроническим эндометритом. Предположительный механизм действия включает реконструкцию локального иммунного микроокружения матки для восстановления рецептивности эндометрия за счет модуляции иммунного ответа, опосредованной снижением провоспалительных цитокинов, стимуляции ангиогенеза и улучшения пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия. В актуальных научных публикациях подчеркивается, что данный метод может применяться в качестве адъювантного после стандартной антибактериальной терапии [19].

В русскоязычной научной литературе предлагается метод ультразвуковой кавитации с использованием различных дополнительных растворов (хлоргексидин, др.), однако в базах данных типа PubMed отсутствуют иные публикации, за исключением русскоязычных, что свидетельствует о недостаточной изученности подобного рода вмешательств и о нежелательности их рутинного применения.

Заключение. Таким образом, хронический эндометрит остается сложной и актуальной проблемой репродуктивной медицины, несмотря на многолетнюю историю изучения. Отсутствие единых диагностических критериев и стандартизированных протоколов терапии создает значительные трудности в клинической практике. Ключевой вывод заключается в доказанном негативном влиянии ХЭ на фертильность, имплантацию и исходы ВРТ, что обусловлено комплексным нарушением иммунного и молекулярного микроклимата эндометрия. В качестве основы лечения подтверждена эффективность антибактериальной терапии, в то время как адъювантные методы требуют дальнейшего изучения. Устранение существующих пробелов в диагностике и лечении ХЭ является необходимым условием для улучшения репродуктивных исходов.

Литература

1. Kushnir, V. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis / V. Kushnir [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. – 2016. – Vol. 75, iss. 6. – P. 672–677. – <https://doi.org/10.1111/aji.12508>.
2. Kimura, F. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction / F. Kimura [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2019. – Vol. 45, iss. 5. – P. 951–960. – <https://doi.org/10.1111/jog.13937>.
3. Veiga, E. Chronic endometritis and assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis / E. Veiga [et al.] // Revista Da Associacao Medica Brasileira. – 2023. – Vol. 69, iss. 10. – e20230792. – <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20230792>.
4. Pirtea, P. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis / P. Pirtea [et al.] // Fertility and Sterility. – 2021. – Vol. 115, iss. 3. – P. 546–560.
5. Yuye, Li. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure / Li Yuye [et al.] // Fertility and Sterility. – 2020. – Vol. 113, iss. 1. – P. 187–196.
6. Yasuo, T. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis / T. Yasuo, K. Kitaya // Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol. 12, iss. 11. – <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112711>.

7. Buzzaccarini, G. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review / G. Buzzaccarini [et al.] // *Journal of Assisted Reproductive Genetics*. – 2020. – Vol. 37, iss. 12. – P. 2897–2911. – <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01955-8>.
8. Yan, X. The pathogenesis, diagnosis, and treatment of chronic endometritis: a comprehensive review / X. Yan [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2025. – Vol. 16. – e1603570. – <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1603570>.
9. Kitaya, K. Bridging the Diagnostic Gap between Histopathologic and Hysteroscopic Chronic Endometritis with Deep Learning Models / K. Kitaya [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2024. – Vol. 60, iss. 6. – e972. – <https://doi.org/10.3390/medicina60060972>.
10. Di Gennaro, F. Chronic Endometritis and Antimicrobial Resistance: Towards a Multidrug-Resistant Endometritis? An Expert Opinion / F. Di Gennaro [et al.] // *Microorganisms*. – 2025. – Vol. 13, iss. 1. – e197. – <https://doi.org/10.3390/microorganisms13010197>.
11. Huang, W. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis / W. Huang [et al.] // *J Reprod Immunol*. – 2020. – Vol. 140. – e103146. – <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103146>.
12. Liu, Y. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method / Y. Liu [et al.] // *Fertil Steril*. – 2019. – Vol. 112, iss. 4. – P. 707–717. – <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.015>.
13. Cicinelli, E. Chronic Endometritis, a Common Disease Hidden Behind Endometrial Polyps in Premenopausal Women: First Evidence From a Case-Control Study / E. Cicinelli [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol*. – 2019. – Vol. 26, iss. 7. – P. 1346–1350. – <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.01.012>.
14. Hosseini, S. Prevalence of chronic endometritis in infertile women undergoing hysteroscopy and its association with intrauterine abnormalities: A Cross-Sectional study / S. Hosseini [et al.] // *JBRA Assist Reprod*. – 2024. – Vol. 28, iss. 3. – P. 430–434. – <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20240011>.
15. Centers for disease control and prevention. sexually transmitted infections treatment guidelines / centers for disease control and prevention, USA // Published on the official website. – 2021. – Available at: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf>. – Accessed September 12, 2025.
16. Singh, N. Endometritis – Diagnosis, Treatment and its impact on fertility – A Scoping Review / N. Singh, A. Sethi // *JBRA Assist Reprod*. – 2022. – Vol. 26, iss. 3. – P. 538–546. – <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015>.
17. Zou, Y. Low dosage of prednisone acetate combined with doxycycline in the treatment of chronic endometritis in patients with repeated implantation failure / Y. Zou [et al.] // *Am J Reprod Immunol*. – 2023. – Vol. 89, iss. 6. – e13713. – <https://doi.org/10.1111/aji.13713>.
18. Hiratsuka, D. Comparison of diagnostic tests for chronic endometritis and endometrial dysbiosis in recurrent implantation failure: Impact on pregnancy outcomes / D. Hiratsuka [et al.] // *Sci Rep*. – 2025. – Vol. 15. – E8272. – <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92906-9>.
19. Chen, X. Intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma modulates endometrial immune status and improves pregnancy outcomes in patients with persistent chronic endometritis / X. Chen [et al.] // *Front Immunol*. – 2025. – Vol. 16. e1528522. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1528522>.

CHRONIC ENDOMETRITIS: AN EVIDENCE-BASED MEDICINE PERSPECTIVE

Zhukovskaya S.V.

*Educational Enterprise «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Republic of Belarus*

Chronic endometritis (CE) is a common yet understudied disease characterized by chronic, low-grade, and often asymptomatic inflammation. Despite a long history of research, CE remains a diagnostic and therapeutic challenge in modern reproductive medicine, particularly in the context of impaired fertility. This review aims to systematize current data on chronic endometritis from the perspective of evidence-based medicine and highlights key aspects of its prevalence, impact on reproductive function, etiopathogenesis, diagnostic criteria, and treatment strategies. An analysis of modern scientific publications and clinical studies on chronic endometritis, with a focus on systematic reviews and meta-analyses, was conducted.

It has been established that the prevalence of CE varies widely (0.2–46 %), reaching its peak among women with infertility, repeated implantation failure (14–67.5 %), and recurrent pregnancy loss (9.3–67.6 %). CE is proven to be associated with a significant reduction in clinical pregnancy and live birth rates in ART (Assisted Reproductive Technology) programs. The pathogenesis of the disease involves complex immunological disturbances: stromal infiltration by

plasma cells, cytokine dysregulation (increased IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , IL-17; decreased IL-10, TGF- β 1), altered immunoglobulin profile (dominance of IgG2), and impaired endometrial vascularization. The main etiological agents are opportunistic bacteria (mycoplasma, ureaplasma, etc.); however, the key role is played not by the mere presence of microorganisms per se, but by the dysregulation of the immune response. The "gold standard" for diagnosis remains histological examination with the identification of plasma cells, although variability in diagnostic criteria persists. The cornerstone of treatment is antibacterial therapy (doxycycline, combinations of fluoroquinolones with metronidazole), while adjuvant methods (intrauterine administration of platelet-rich plasma, probiotics) demonstrate some therapeutic potential but require further investigation.

Keywords: chronic endometritis, etiopathogenesis, antibacterial therapy, fertility.

Поступила 29.09.2025

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Государственное учреждение
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
«МАТЬ И ДИТЯ»

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ
МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ
ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

Основан в 2008 году

Выпуск 18

Минск
2025